

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-071225

(43)Date of publication of application : 16.03.1999

(51)Int.Cl. A61K 7/00

(21)Application number : 10-192160

(71)Applicant : L'OREAL SA

(22)Date of filing : 07.07.1998

(72)Inventor : PHILIPPE MICHEL

(30)Priority

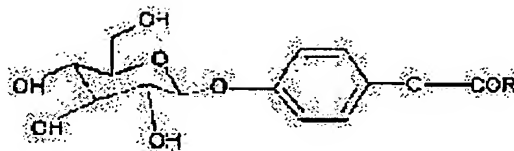
Priority number : 97 9708674 Priority date : 08.07.1997 Priority country : FR

## (54) USE OF ARBUTIN MONOESTER AS DECOLORIZER

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To inhibit the synthesis of melanin and to enable nontoxic decoloring of a human skin and removal of pigmentation mark by allowing a cosmetic or a dermatological composition to include a specific arbutin monoester.

**SOLUTION:** The skin, hair and locks are cosmetically and/or dermatologically breached and/or decolored by allowing a cosmetic and/or a dermatological composition for decoloring and/or breaching the human skin, or for removing pigmentation mark from the skin to include 0.001-10 wt.% arbutin monoester of the formula (R is a 5-21C alkyl, a 5-21C alkenyl or a 9-21C alkapolenylyl), (e.g. 4-hexanoyloxyphenyl-β-D-glucose) based on the whole weight of the composition, and optionally a lipid, a preservative, a gelling agent, a perfume or the like.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 07.07.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3162342

[Date of registration] 23.02.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-71225

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月16日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

F

X

審査請求 有 請求項の数11 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-192160

(22) 出願日 平成10年(1998) 7月7日

(31) 優先権主張番号 9 7 0 8 6 7 4

(32) 優先日 1997年7月8日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 391023932

ロレアル

LOREAL

フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14

(72) 発明者 ミシェル・フィリップ

フランス・91320・ウイスー・リュ・ピエ

ール・エ・マリー・キュリー・34

(74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外9名)

(54) 【発明の名称】 脱色剤としてのアルブチンモノエステルの使用

(57) 【要約】

【課題】 皮膚に対して非刺激性、非毒性及び／又は非アレルギー性であり且つ組成物中で安定であるヒトの皮膚、毛髪及び／又は頭髮のための化粧品及び／又は皮膚科学組成物の提供。

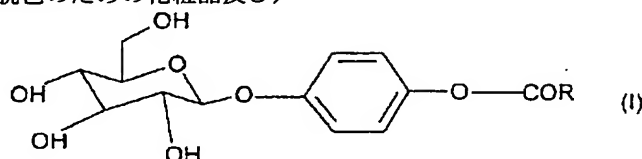
【解決手段】 ヒトの皮膚の脱色及び／又は漂白のため及び／又は皮膚からの色素沈着マークの除去のため及び／又は毛髪及び／又は頭髮の脱色のため或いは、チロシナーゼインヒビター及び／又はメラニン合成インヒビターとして、化粧品及び／又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のためのアルブチンモノエステルの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒトの皮膚の脱色及び／又は漂白のため及び／又は皮膚からの色素沈着マークの除去のため及び／又は毛髪及び／又は頭髮の脱色のための化粧品及び／

又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のために、式（I）：

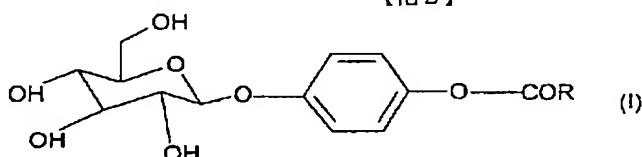
【化1】



式中：Rは、5から21までの炭素原子を含む直鎖又は分枝したアルキル基、5から21までの炭素原子を含むアルケニル基又は9から21までの炭素原子を含むアルカポリエニル基を表す、の少なくとも1種のアルブチンモノエステルの使用。

【請求項2】 チロシナーゼインヒビター及び／又はメラニン合成インヒビターとして、化粧品及び／又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のために、式（I）：

【化2】



式中：Rは、5から21までの炭素原子を含む直鎖又は分枝したアルキル基、5から21までの炭素原子を含むアルケニル基又は9から21までの炭素原子を含むアルカポリエニル基を表す、の少なくとも1種の誘導体の使用。

【請求項3】 上記Rが、炭素原子6から18までを含むアルキル又はアルケニル基を表すことを特徴とする請求項1又は2記載の使用。

【請求項4】 RCOが、ヘキサノイル、デカノイル、ドデカノイル、ヘキサデカノイル、オレオイル及びリノレオイル基から選択される基であることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項記載の使用。

【請求項5】 式（I）のモノエステルが、4-ヘキサノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-デカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ドデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ヘキサデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-オレオイルオキシフェニル-β-D-グルコース及び4-リノレオイルオキシフェニル-β-D-グルコー

ス及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする請求項1から4のいずれか1項記載の使用。

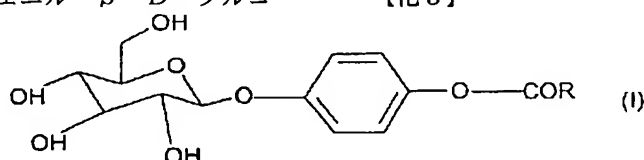
【請求項6】 式（I）のモノエステルが、該組成物の全重量の0.001から10%までの範囲の量において存在することを特徴とする請求項1から5のいずれか1項記載の使用。

【請求項7】 該組成物が、脂質物質、保存料、ゲル化剤、香料、乳化剤、水、抗酸化剤、フィラー、スクリーニング剤及び活性剤、及びそれらの混合物から選択される少なくとも1種の成分を備えることを特徴とする請求項1から6のいずれか1項記載の使用。

【請求項8】 活性剤が、保湿剤、ビタミン、角質溶解剤及び／又は剥離化剤、抗-炎症剤及び鎮静剤、及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする請求項7記載の方法。

【請求項9】 ヒトの皮膚、毛髪又は頭髮の脱色及び／又は漂白のための美容方法であり、生理学的に許容される媒体において、式（I）：

【化3】



式中：Rは、5から21までの炭素原子を含む直鎖又は分枝したアルキル基、5から21までの炭素原子を含むアルケニル基又は9から21までの炭素原子を含むアルカポリエニル基を表す、の少なくとも1種の誘導体を皮膚、毛髪又は頭髮に適用することを備えることを特徴とする方法。

【請求項10】 上記誘導体が、該組成物の全重量に比

して0.01から10%までの範囲で存在することを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項11】 式（I）の誘導体が、4-ヘキサノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-デカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ドデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ヘキサデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-

オレオイルオキシフェニル-β-D-グルコース及び4-リノレオイルオキシフェニル-β-D-グルコース及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする請求項8または9記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、局所適用、特に化粧品及び／又は皮膚科学組成物のための組成物において、脱色又は漂白剤としてのアルブチンモノエステルの使用、同様にチロシナーゼインヒビター及び／又はメラニン合成インヒビターとして、化粧品及び／又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のためにこれらアルブチンエステルの使用に関する。本発明はまた、そのようなアルブチンエステルを用い、皮膚、毛髪及び頭髮の脱色及び／又は漂白のための方法に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】皮膚の色は異なるファクター、特にその年の季節、人種及び性別に依存し且つメラノサイトによって生成されるメラニンの濃度によって主に決定される。加えて、それはその寿命において異なる期間で、ある個人は、暗色及び／又はより着色した皮膚上の及びとりわけ手におけるシミ、不定な皮膚のマーキング(Marking)が発達する。これらのシミはまた、皮膚表面でのケラチノサイト中のメラニンの大きな濃度にもよる。

【0003】同様に、毛髪と頭髮の色もメラニンによる。毛髪と頭髮が暗色である時、人々はそれを明色とすべきことを望む。これは、それが暗色である時よりもそれが明色である時の方が明白性の劣る毛髪のためにより有効である。

【0004】数年の間、メラニンの細胞内生物化学的合成において1つ又はそれ以上の点についての作用によって脱色又は漂白のためにメラニンの生成を減じる及び／又はスローダウンすることが考えられていた。

【0005】皮膚色素沈着の形成、及び毛髪と頭髮の色素沈着のためのメカニズム、すなわちメラニンの形成は、特有な複合体と下記の主要な工程を概略的に含んでいる：チロシン→ドーパ→ドーパキノン→ドーパクロム→メラニン 【0006】チロシナーゼ(モノフェノールジヒドロキシフェニルアラニン：酸素酸化還元酵素EC 1.14.18.1)は、この反応シーケンス中に含まれる本質的な酵素である。それはチロシンからドーパ(ジヒドロキシフェニルアラニン)に変換するための反応及びドーパからドーパキノンに変換するための反応の本質的な触媒となる。このチロシナーゼは、ある生物学的ファクターの下に、それが成熟した状態である時にのみ作用する。

【0007】物質は、メラニン生成が起こる中で表皮のメラノサイトの生存能力に直接作用するならば、及び／又はメラニン合成鎖、ただしこの鎖は脱色を阻害し及び保護して良い、における化合物の一つの構造的類似物と

して、メラニン形成において包含される酵素の一つを阻害することによって又は介在したことによってメラニンの生合成における工程の一つを妨げるならば、脱色をなすものとして認められる。

【0008】脱色剤として最も通例的に使用される物質は、とりわけヒドロキノンとそれの誘導体、特にヒドロキノンモノメチルエーテルとモノエチルエーテルのようなエーテルである。それらは、ある程度の有効性を有しているけれども、これらの化合物は、使用のためにそれらが困難な又はある種の危険性が形成され得る、それらの毒性によって不幸にも副作用の無いものではない。この毒性は、それらの生物学的環境を混乱させる危険のある細胞死滅性によって、及び毒を生成することによってそれを排除するために皮膚がその結果として強制的になす、メラニン形成の基本となるメカニズムを妨げるという事実から生起する。

【0009】かくして、ヒドロキノンは、特にメラノサイトに対して刺激性であり且つ細胞毒性である化合物であり、且つ全ての又は部分的な交換は主要な創作者によって考察されている。

【0010】上述した欠点に打ち勝つために、それは例えば活性剤の誘導体を使用するためにもくろまれている。かくして、文献US-A-4,526,779には、脱色剤としてヒドロキノンの脂肪酸エステルの使用が記載されている。あいにく、これらの誘導体はヒドロキノンよりも活性が劣るものである。

【0011】かくして物質は、メラニン形成のメカニズム中に包含されるものではなく、その活性化を妨げることによってチロシナーゼについて流れに逆らう作用をするものであると見なされ、その結果としてより毒性の劣ったものである。コウジ酸は、チロシナーゼ活性化インヒビターとして通例使用され、この酸の銅との複合体は、この酵素の活性サイト中に存在する。あいにく、この化合物はアレルギー性反応に対する生起を与え得る("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M.ら, in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13)。加えて、この化合物は溶液において不安定であり、それを含む組成物の製造が多少複雑になる。

【0012】妊娠中(「妊娠マスク」(pregnancy mask)又は肝斑(chloasma))又はエストロプロゲステロン性の(oestro-progestative)避妊の間に起こる、突発性の黒皮症のようなメラノサイト高度活性化に起因する部分的な高度色素沈着、化学線性のほくろ、偶発性高度色素沈着又は脱色として知られる老人性色素沈着マークのような、光過敏症のため又は前損傷瘢痕形成のためかもしれない、良性的メラノサイトの高度活性と増殖によって起因する局在した高度色素沈着、同様に白斑(vitiligo)のような、ある種の白色化(leukodermias)、の治療のために、良好な有効性の無害な局所脱色物質を使用すること

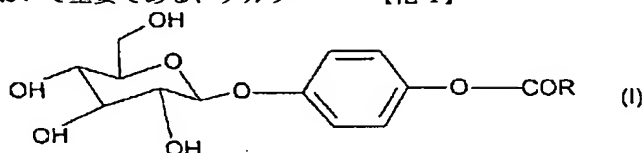
が、特に重要と見られる。後者にふさわしい癍痕形成は、皮膚に対するダメージで再色素形成を可能とするのに失敗した、白色化の出現及び白斑を皮膚に与える癍痕の結果とすることができ、残りの正常な皮膚の領域は、全てが均質な白色の肌のような皮膚を与えるために脱色される。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】かくして、周知の薬剤と同じく有効な、しかしそれらの欠点を有さない、すなわち、皮膚に対して非刺激性、非毒性及び／又は非アレルギー性であり且つ組成物中で安定である、ヒトの皮膚、毛髪及び／又は頭髪のための新規な薬剤が必要である。

【0014】

【課題を解決するための手段】本出願人は、思いがけず、ある種のアルブチンエステルがメラニンの合成を阻害する特性を有し、且つ毒性のない、皮膚の色素沈着及びマークに作用することが可能であることを見出している。これは、酵素学的認識において重要である、アルブ



式中：Rは、5から21までの炭素原子を含む直鎖又は分枝したアルキル基、5から21までの炭素原子を含むアルケニル基又は9から21までの炭素原子を含むアルカポリエニル基を表す、の少なくとも1種のアルブチンモノエステルの使用である。

【0017】本発明の主題はまた、チロシナーゼインヒビター及び／又はメラニン合成インヒビターとして、化粧品及び／又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のために、これらのアルブチンエステルの使用である。

【0018】最後に、本発明の主題は、ヒトの皮膚、毛髪又は頭髪の脱色及び／又は漂白のための美容(cosmetic)及び／又は皮膚科学的(dermatological)な方法であり、生理学的に許容される媒体において、式(I)のエステルを皮膚、毛髪又は頭髪に適用することを備える。

【0019】

【発明の実施の形態】本発明に従う、直鎖又は分枝したアルキル基は、好ましくは炭素原子6から18を含む。好ましくは、Rがアルキル基である場合に、基RCOは、ヘキサノイル、デカノイル、ドデカノイル及びヘキサデカノイルから選択される基を表す。

【0020】アルケニル(又はアルコイレン(alcoylen))基の用語は、エチレン性不飽和を含む不飽和基に關すると解される。該アルケニル基は好ましくは6から18の炭素原子を含む。好ましくは、Rがアルケニル基である場合、基RCOはオレオイル基を表す。

チンの遊離芳香族ヒドロキシル基が、これら化合物において、エステル残基によってマスクされ、且つ、その脱色特性は、この同じ芳香族ヒドロキシルがグルコースのような糖基によってもはやその脱色活性を残すための分子とさせないようにブロックされるにも関わらず保存される、という全てのより驚くべきことが付与される。かくて、例えばdi-O-β-グルコピラノース-1,4-ヒドロキノン、脱色活性が無い。

【0015】明白に、文献EP-A-597,776は、本発明によって使用される化合物と、化粧品、製薬、類歯科又は食品セクターにおけるその適用を記載する。しかしながら、それは、それらの脱色活性を記載するものではない。

【0016】本発明の目的は、かくして、ヒトの皮膚の脱色及び／又は漂白のため及び／又は皮膚からの色素沈着マークの除去のため及び／又は毛髪及び／又は頭髪の脱色のための化粧品及び／又は皮膚科学組成物の製造において及び／又は製造のために、式(I)：

【化4】

【0021】アルカポリエニル(alcapolyenyl)基の用語は、幾つかのエチレン性不飽和、特に2つ又は3つのエチレン性不飽和を有する不飽和基に關すると解される。該アルカポリエニル基は、特にアルカジエニル又はアルカトリエニル基であり、好ましくは12から20までの炭素原子を含む。Rがアルカポリエニル基である場合の基RCOは、とりわけリノレオイル基である。

【0022】上述した一般式(I)に相当するアルブチンモノエステルとしては、特に4-ヘキサノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-デカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ドデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-ヘキサデカノイルオキシフェニル-β-D-グルコース、4-オレオイルオキシフェニル-β-D-グルコース及び4-リノレオイルオキシフェニル-β-D-グルコースを挙げることができる。それらの化合物の混合物も使用することができる。

【0023】本発明による脱色組成物において、式

(I)のモノエステルは、意図される結果を保証するために有効とされる量を配合すべきである。この量は、例えば該組成物の全重量の0.001から10%まで、さらに好ましくは0.005から5%までの範囲とすることができる。

【0024】本発明による化合物を含有する組成物は、局所適用、すなわち皮膚、頭皮及び毛髪に適合される一つのために好適であり、且つ局所適用のための漂白及び

／又は脱色用の化粧品及び／又は皮膚科学組成物を構成する、生理学的に許容される媒体を含有する。

【0025】本発明の組成物は、局所適用のために、特に水性、水-アルコール性又は油性溶液、油中水型又は水中油型又はマルチプルエマルジョン、水性又は油性ゲル、液状、ペースト状又は固体の無水製品、2相の製品、小球体によって水相中の油相の分散物、これらの小球体はナノ球体及びナノ球体又はイオン性及び／又は非イオン性タイプのより良好な脂質ベシクルのようなポリマー性のナノ球体とすることが可能である、の形態において通常的に使用される何れかの調剤形態として良い。

【0026】この組成物は、相対的に流動性の及び白色又は着色の外観を有する、軟膏、乳液、ローション、セラ(serum)、ペースト状又はフォーム(foam)として良い。エアゾール形態において皮膚に任意に適用されるようにして良い。それはまた、固型、例えばスティックの形態としても良い。

【0027】本発明に従う組成物は、使用濃度において、化粧品又は皮膚科学組成物中に通常的に使われる何れかの成分を備えて良い。これらの成分は特に、脂質物質、保存料、ゲル化剤、香料、乳化剤、水、抗酸化剤、フィラー、活性剤(親水性又は親油性)、スクリーニング剤及びそれらの混合物から選択される。

【0028】本発明において使用して良い脂質物質としては、鉱油(液状石油ゼリー)、植物起源の油、動物起源の油、合成油(isopropyl myristate)、セチルステアリル2-エチルヘキサノエート、シリコン油とフッ素化油を挙げることができる。脂肪アルコール(2-ヘキシル-1-デシルアルコール、セチルアルコール)、脂肪酸(ステアリン酸)及びロウ、及びそれらの混合物も使用して良い。

【0029】本発明において使用することができる乳化剤としては、例えばポリエチレングリコールステアレートのようなポリエチレングリコールの脂肪酸エステル

の、及びグリセロールステアレートのようなグリセリンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物を挙げることができる。例えば、ICI社によってArlacel 165の名称の元に販売されるPEG-100ステアレートとグリセリルステアレートの混合物を挙げることができる。

【0030】親水性のゲル化剤としては、特にカルボキシビニルポリマー(カーボマー)、アクリレート／アルキルアクリレートコポリマーのようなアクリル酸系コポリマー、ポリアクリルアミド、ポリサッカリド、天然ガムと粘土を挙げることができ、且つ親油性のゲル化剤としては、ベントンのような変性粘土、脂肪酸の金属塩、疎水性シリカ及びポリエチレンを挙げることができる。

【0031】ポリオール(グリセリン、プロピレングリコール)のような保湿剤、ビタミン、角質溶解剤及び／又は剥離化剤(サリチル酸とその誘導体、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、アスコルビン酸とその誘導体)、抗-炎症剤、鎮静剤、及びそれらの混合物が、活性剤として特に使用することができる。配合禁忌の場合には、これらの活性剤は小球体、特に組成物のお互いを分離するためのイオン性又は非イオン性ベシクル及び／又はナノ粒子(ナノカプセル及び／又はナノ球体)に併合することができる。

【0032】脱色剤として本発明に従って使用される化合物の活性を認証する一つの試験は、コウジ酸の活性との比較である。

【0033】その試験は、本出願人によって出願されたフランス特許出願 FR-A-2,734,825中に、及び R. Schmidt, P. Krim と M. Requin, Analyses Biochimiques 235 (2), 113-18, (1996)の文献中に記載された手法に従ってケラチノサイトとメラノサイトの共-培養によって実行される。

【0034】各試験化合物のために、IC<sub>50</sub>値、すなわち、メラニン形成の50%阻害のためのマイクロモル濃度( $\mu$ M)が観測され、決定される。

【表1】

試験化合物	IC <sub>50</sub>
4-ドデカノイルオキシフェニル- $\beta$ -D-グルコース	10 $\mu$ M
4-オレオイルオキシフェニル- $\beta$ -D-グルコース	50 $\mu$ M
4-ヘキサデカノイルオキシフェニル- $\beta$ -D-グルコース	200 $\mu$ M
コウジ酸	500 $\mu$ M

アルブチンはこの試験において、コウジ酸に対してIC<sub>50</sub>当量存在する。

【0035】この表は、本発明によって用いられる式(I)の化合物がコウジ酸よりもより有効であることを示す。加えて、それらは現存する脱色剤の主要な欠点である、ケラチノサイトとメラノサイトに関する細胞毒性

実施例1：水中油型エマルジョン

を有さない効果を有する。

【0036】本発明は下記の実施例によって現に説明されるであろう。その濃度は重量パーセントとして与えられる。

【0037】

【実施例】

－ 4－ヘキサデカノイルオキシフェニル－ $\beta$ －  
D－グルコース  
イソプロピルミリステート（90／10）

0.05 % － セチルステアリル 2－  
2 % － 液状石油ジェリー

【0038】日常適用する場合、該クリームは皮膚を漂 白する効果が得られる。